

Aus der Stifttsklinik Augustinum München

Direktor: Prof. Dr. Michel

Beitrag zum Magnesiumstoffwechsel

Inaugural-Dissertation

zur Erlangung der Doktorwürde in der gesamten Medizin
an der Ludwig Maximilians-Universität zu München

vorgelegt von

Peter Breitkopf

München

1977

Mit Genehmigung des Fachbereichs Medizin
der Universität München

Berichterstatter:
Prof. Dr. Michel

Dekan:
Prof. Dr. W. Spann

Tag der mündlichen Prüfung:
24. 5. 1977



Beitrag zum Magnesiumstoffwechsel

1. Vorkommen.

Magnesium (Mg^{++}) ist ein silberweißes, zweiwertiges Erdalkalimetall, welches zu 2,5 % am Aufbau der Erdrinde beteiligt ist. Es hat ein spezifisches Gewicht von $1,74 \text{ g / cm}^3$ und ein Atomgewicht von 24,3. Im menschlichen Organismus ist das Magnesium neben dem Kalium das wichtigste intrazelluläre Kation. Der menschliche Organismus enthält etwa 25 g Magnesium. Zum überwiegenden Teil befindet es sich nach Simon (74 - 81) und Hänze (34 - 41) im Skelett, Leber, Muskulatur, Schilddrüse, Niere und im Nervensystem. Im Blut schwankt der Normalwert des Magnesiums zwischen 1,6 und 2,3 mval / Liter in relativ engen Grenzen. Das Magnesium der Knochen ist nach Simon (74 - 81) und Breitbart (18) zu etwa 75 % rasch verfügbar. Untersuchungen von Glicksman et Koll. (33), Silver (73) und Robinson (67 - 68) ließen erkennen, daß zwar die Leber injiziertes radioaktiv markiertes Magnesium am schnellsten aufnahm, jedoch im Knochen, dessen Magnesiumabgabe vom Bedarf des Organismus abhängig ist, die höchsten Magnesiumkonzentrationen beobachtet wurden.

2. Die Regulierung des Serummagnesiumspiegels.

Nach Bulger (20), Agna, Goldsmith (12) und Durlach (25) soll der Serummagnesiumspiegel durch ein Nebenschilddrüsenhormon reguliert werden, welches weder mit dem Parathormon noch mit dem Calcitonin identisch ist. Sinkt der Serummagnesiumspiegel ab, soll es unter dem Einfluß dieses Nebenschilddrüsenhormons zur Mobilisierung von Calcium und Magnesium aus den Knochen kommen. Gleichzeitig erfolgt in den Nierentubuli eine verstärkte Magnesiumrückresorption bei forcierter Phosphatausscheidung. Da die Magnesiumausscheidung durch die Nieren größer sein kann als die Resorption aus dem Darm (Eichler 26) ist langfristig ein Magnesiummangel

möglich, obwohl nach Elkington (27) täglich durch die Nahrung und das Trinkwasser etwa 500 mg Magnesium aufgenommen werden, wovon 30 bis 40 % im Darm resorbiert werden.

Der Magnesiumbedarf des Menschen beträgt etwa 6 mg / die pro Kilogramm Körpergewicht. Er wird wesentlich beeinflusst vom Gesundheitszustand sowie dem Calcium - und Eiweißgehalt der Nahrung (Simon 74 - 81).

Etwa 70 % des oral zugeführten Magnesiums werden nach der Resorption von etwa 30 % der insgesamt aufgenommenen Menge durch den Stuhl und etwa 30 % des resorbierten Magnesiums durch den Urin ausgeschieden. Im Blut sind 80 % des Serum - Magnesiums ionisiert, der Rest ist an Protein gebunden. Erhöhte orale Magnesiumgaben führen zu keiner linearen Erhöhung der Magnesiumaufnahme in die Blutbahn.

Nach Magnesiummangelzuständen müssen erhebliche Magnesiummengen zugeführt werden, um einen Ausgleich wieder herbeizuführen. Die Magnesiumresorption erfolgt im oberen Jejunum.

3. Magnesiumaufnahme in die Zelle.

Nakahara (56 - 57) und Relmann (66) konnten feststellen, daß jedes Molekül einer Aminosäure, welches resorbiert wird, ein Metallion mitnehmen kann. In der Zelle soll dann die Spaltung der eingegangenen reversiblen Bindung erfolgen. Dieser Transportmechanismus ist durch die besonderen Eigenschaften der Aminosäuren erklärbar, wobei insbesondere der saure pH - Wert von Bedeutung sein dürfte. Weiterhin soll die Chelatstruktur der reversiblen Verbindung den Transport der Metallkationen in das Zellinnere ermöglichen.

4. Die Funktion des Magnesiums im menschlichen Organismus.

4.1. Magnesium und der Intermediärstoffwechsel.

Nach Simon (74 - 81), Heilmeyer und Holtmeier (44)

sowie Rapoport (61) sind insbesondere die Enzyme des Kohlehydrat -, Eiweiß - und Lipidstoffwechsels auf die Anwesenheit von Mg^{++} angewiesen, womit sich die zentrale Stellung des Magnesiums im Intermediärstoffwechsel erklärt. Ferner sind der gesamte Phosphorstoffwechsel und die energetischen Vorgänge bei der Spaltung von ATP an Magnesium gebunden.

Nach Heilmeyer und Holtmeier (44) mindert Magnesiumzufuhr thromboembolische Komplikationen, da Magnesium ein Calcium - Antagonist ist. Elkington (27) und Engbaek (28) berichten, daß Magnesium von großer Wichtigkeit für den Umsatz des Vit. B 1 und die Funktion der Phospholipide der Mitochondrien ist. Ferner benötigen alle phosphatübertragenden Enzyme und Phosphatasen Mg^{++} .

Eppright (29) schreibt, daß durch Magnesium die ATP - ase, Azetylcholinesterase und Cholinazetylase aktiviert werden.

Nach Carlsson (21) wird Magnesium für die Speicherung der Katecholamine und die Freisetzung des Adrenalins benötigt.

Im einzelnen aktiviert Magnesium jene Hexokinase, welche durch Umwandlung von Glukose in Glukose - 6 - Phosphat die Glykolyse in Gang bringt. Weiterhin aktiviert es die Fruktokinase und die Phosphoglukomutase sowie die Pyruvatkinase und die Pyruvatekarboxylase. Nach Baum (14 - 15) wird die Hemmung des Citronensäurezyklus durch Malonat durch die Mg^{++} - abhängige Aktivierung der Isozitatdehydrogenase aufgehoben.

4.2. Magnesiumeinfluß auf die neuromuskuläre Erregbarkeit.

Die Übertragung nervaler Reize auf die Muskelendplatte wird durch Magnesium ähnlich der Wirkung des Curares gehemmt. So verursacht Magnesiumüberschuß eine Abnahme der Erregbarkeit der glatten und quergestreiften Muskulatur, die in extremen Fällen zur Bewußtlosigkeit und Lähmung führt. Als rasch wirkender Antagonist ist das intravenös ver-

abreichbare Calcium bekannt. Magnesiummangel führt hingegen über eine vermehrte Ausschüttung von Acetylcholin zur gesteigerten Erregbarkeit der glatten und quergestreiften Muskulatur.

Am Herzen beeinflusst Magnesium sowohl die Erregungsbildung im Sinusknoten, als auch die atrio-ventrikuläre Überleitung, die infolge Magnesiummangels gesteigert werden (Hänze 34 - 41). Die Myokardkontraktilität wird durch Magnesium vermindert, durch Calcium jedoch gesteigert.

4.3. Wechselwirkungen von Magnesium und anderen Elektrolyten.

Mac Intyre (53) schreibt, daß die Beeinträchtigung der Mitochondrienfunktion durch Magnesiummangel sekundär einen K - Mangel hervorruft.

Rigo (62 - 63) beschreibt ein Absinken des K - Gehaltes des Herzmuskels durch Magnesiummangelernährung.

4.4. Allgemeine Magnesiumwirkungen.

4.4.1. Nach Heagy (43) wird durch Magnesium die Körpertemperatur gesenkt.

4.4.2. Delbet (24) stellte fest, daß Magnesium die Entstehung von Karzinomen unter Teerpinselung verhindert, die Granulation zu fördern vermag, die Sklerosierung des Bindegewebes im Alter verzögert und die Phagozytose anregt.

4.4.3. Haddy (42), Hozdra (47) und Schmid (69) sahen nach Mg - Gabe eine deutliche Reduzierung des arteriellen Blutdruckes. Nakahara (56 - 57) erklärt dies dadurch, daß Magnesium die Zellmembran gegen Kalium und ATP abdichten soll. Infolgedessen wird die Reaktion der glatten Gefäßmuskulatur auf adrenergische Reize gehemmt und der Gefäßtonus normalisiert.

4.4.4. Nach Ritichie (64) kommt dem Magnesium eine große Bedeutung für die Kariesprophylaxe zu.

4.4.6. Magnesium soll im Gegensatz zum Calcium den Cholesterinspiegel senken und somit antisklerotisch wirken.

5. Magnesium - Intoxikationen.

Nach intravenöser Mg - Gabe sahen Jolyet (48), Mac Intyre (53), Binet (17) und Eskelund (30) bei einer Magnesiumkonzentration von 8,2 mval / L im Blutplasma eine leichte, bei 12,3 mval / L eine tiefe reflexlose Narkose und bei 16,6 mval / L Atemlähmung.

6. Magnesiumverbindungen.

6.1. Anorganische Magnesiumverbindungen.

Für die menschliche Physiologie sind die Chlorid-, Sulfat - und Oxyd - Verbindungen des Magnesium bedeutsam. Dagegen spielen das Magnesiumperhydrol und das Trisilikat wegen geringer Resorption keine Rolle. In der Pharmakologie ist Magnesiumsulfat wegen seiner osmotisch bedingten laxierenden Wirkung und der Kontraktionsauslösung der Gallenblase bei gleichzeitiger Erschlaffung des Sphincter Oddi bekannt.

6.2. Organische Magnesiumverbindungen.

Unter den organischen Magnesiumverbindungen scheint das Magnesiummikotinat deshalb Interesse zu verdienen, weil es die gefäßerweiternden Eigenschaften beider Einzelsubstanzen in sich vereinigt. Der Effekt ist jedoch von zu kurzer Dauer um pharmakologisch angewandt werden zu können.

7. Erkrankungen infolge Hypo - oder Hypermagnesiämie.

Nach Rapoport (61), Simon (74 - 81) und Hänze (34 - 41) können mannigfaltige Erkrankungen infolge eines verminderten oder erhöhten Magnesiumspiegels auftreten. Diese vielfältigen Störungen erklären sich aus der zentralen Stellung des Magnesiums im Intermediärstoffwechsel.

7.1. Magnesiummangelerkrankungen.

Als wichtiges Metallkation wird Magnesium vom Menschen über chlorophyllhaltige Pflanzen oral aufgenommen. Da aber im Gegensatz zu vergangenen Jahr-

zehnten die Düngung der Böden nicht mehr mit Magnesium-reichen Stallmist, sondern mit Magnesium-armen Kunstdünger durchgeführt wird, soll es in vielen hochindustrialisierten Gegenden der Erde zu Magnesiummangelerscheinungen kommen, die vielfach falsch interpretiert werden. In Anbetracht der den Magnesiummangel hervorruhenden Schädigung unterscheidet man ein primäres von einem sekundären Magnesiummangelsyndrom.

7.2. Primäres Magnesiummangelsyndrom (nach Holtmeier 44).

Das primäre Magnesiummangelsyndrom wird hervorgerufen durch: Congenitale Resorptionsstörungen, Einbaustörungen, Enzym-Defekte, hormonelle Dysregulation, Störungen der Nierentubuli, Magnesium-Mangelernährung, eiweißreiche Kost, fettreiche Kost und unzureichende Bodendüngung.

7.3. Sekundäres Magnesiummangelsyndrom.

Als Ursachen werden genannt: Leberkrankheiten, Alkoholismus, Ödemkrankheiten, Diabetes mellitus, Malignome, Hämoblastosen, Schilddrüsenerkrankungen, Nebenschilddrüsenerkrankungen, Knochenerkrankungen, Darmkrankheiten, Nierenkrankheiten, Medikamente (z.B. Diuretika), Nebennierenkrankheiten, Muskelkrankheiten und Infektionskrankheiten.

Eine unzureichende Magnesiumaufnahme mit der Nahrung kann durch folgende Faktoren bedingt sein (nach Holtmeier 44) :

1. Eiweißreiche Ernährung, die gleichzeitig mit gesteigerter Ca^{++} - Zufuhr (Magnesiumantagonist) zu einem höheren Magnesiumbedarf des Organismus bei gehemmter enteraler Resorption führt. Über einen längeren Zeitraum hinweg bestehen die Folgen in Kollagenvermehrung der Gefäße, Ablagerung von Calciumkristallen in deren Wänden und Abnahme der elastischen Fasern. Ferner soll Magnesiummangel das Risiko eines Myokardinfarktes erhöhen. Es wird behauptet, daß Magnesiummangel über eine Übererregbarkeit und Neigung zu

Spasmenbildung der glatten Muskulatur der Coronarien die Infarktgefährdung erhöhe. Hiervon müßte ein koronarsklerotisch vorgeschädigtes Koronargefäßsystem stärker betroffen sein als ein unverändertes Gefäßsystem. Es wird gefordert, im Rahmen eines Myokardinfarktes Magnesiummangelzustände therapeutisch anzugehen, da Magnesiummangel die Erregungsbildung im Sinusknoten und die atrioventrikuläre Überleitung steigert, so daß Herzrhythmusstörungen entstehen könnten.

Wie Selye (71,72) zeigen konnte, führt im Tierexperiment erhöhte Calciumzufuhr in Kombination mit Glukokortikoiden im Gegensatz zu Mineralokortikoiden zum Vollbild einer Myokardnekrose, die experimentell durch Magnesiumchlorid oder Kaliumchlorid verhindert werden konnte.

2. Fettreiche Ernährung, die zur Bildung von Mg - Seifen im Stuhl führt.

3. Ca - reiche Kost, die die Mg - Resorption im Jejunum hemmt.

4. Mangel an Vit. B₁ und B₆ hemmt ebenfalls die Magnesiumresorption.

5. Hemmung der Magnesiumresorption durch gesteigerten Alkoholkonsum.

6. Verminderter Mg - Gehalt in der Nahrung infolge der Felderdüngung mit Kunstdünger.

Charakteristisch für das Magnesiummangelsyndrom ist nach Holtmeier (44) das wechselseitige Auftreten der Beschwerden, so daß der Begriff "Roulettspiel" geprägt wurde. Im einzelnen unterscheidet er 4 Formen einer Manifestation des Magnesiummangels:

1. Zerebrale Form. 2. Vaskulär-stenokardische Form.

3. Muskulär-tetanische Form. 4. Viszerale Form.

Die zerebrale Form ist durch anfallsweises Auftreten von Schwindel, Kopfdruck, Benommenheit und Konzentrationsschwäche gekennzeichnet. Es kann zu Gehunsicherheiten, Fallneigungen und zu kurzdauernder Bewußtlosigkeit ("Epilepsia - like - Syndrom) kommen.

Es wird diskutiert, ob Depressionen und Neu-

rosen durch Magnesiummangel hervorgerufen werden können.

Die vaskulär-stenokardische Form des Magnesiummangels führt zu Tachykardien, stenokardischen Beschwerden, Extrasystolie und Rhythmusstörungen, die auf grund des Einflusses des Magnesiums auf die Erregungsbildung und -leitung sowie auf die Kontraktilität des Herzens erklärt werden.

Die muskulär-tetanische Form weist als Prodromaler-scheinungen Parästhesien der Extremitäten auf. Mitunter kommt es dann zu relativ seltenen durch Magnesiummangel hervorgerufenen tetanischen Anfällen der Hände mit typischer Pfötchenstellung. Häufiger treten Nacken - und Wadenkrämpfe auf, gelegentlich Hinterhauptkopfschmerzen. Neben Kau - und Schluckkrämpfen sind anfallsweise Atemnotzustände die Folge von Bronchialspasmen sind zu nennen. Wichtig erscheint die Form der durch Magnesiummangel bedingten peripheren arteriellen Durchblutungsstörung.

Die viszerale Form des Magnesiummangels äußert sich in Durchfällen, Spasmen des Sphincter Oddi, Kardiospasmus sowie After - und Harnröhrenspasmen. Für diese Erscheinungsformen werden die Funktion des Magnesium bei der neuromuskulären Übertragung und die damit verbundene Einflußnahme auf den Tonus und Peristaltik der Muskulatur verantwortlich gemacht.

8. Hypermagnesiämie.

Diese seltene Form einer Magnesiumstoffwechselstörung ist bei gestörter Exkretion der Elektrolyte, also insbesondere bei Niereninsuffizienz zu beobachten. Nach Martin (54) besteht bei Niereninsuffizienz keine strenge Korrelation zwischen der Höhe des Harnstoffes und des Magnesiums im Serum. Magnesium ist in der Phase der Oligurie bzw. Anurie erhöht und sinkt mit Normalisierung wieder auf die Ausgangswerte ab. Es konnte festgestellt werden, daß insbesondere bei Hyperthyreosen der proteingebun-

dene Teil des Magnesiums im Gegensatz zum ionisierten Teil ansteigt. Im Hungerzustand, bei Acidosen und im Coma diabeticum werden häufig erhöhte Magnesiumwerte im Serum beobachtet.

Nach Simon (74 - 81) sei bei Exsikkosen, Oxalsäurevergiftungen, oligurischen Nierenkrankheiten, Urämie, Azidose, diabetischem Coma, Morbus Cushing, Hyperthyreose, nach Operationen und bei Hyperlipidämie mit einer Hypermagnesiämie zu rechnen. Als Folge resultiert eine Erregbarkeitsabnahme der glatten und quergestreiften Muskulatur, welche in Extremfällen zur Lähmung und zur Bewußtlosigkeit führen kann.

9. Magnesiumbestimmungsmethoden.

Von den gebräuchlichsten Magnesiumbestimmungsmethoden seien die wichtigsten erwähnt:

Eine der ältesten Methoden beruht auf der Fällung als Ammoniumphosphat. Diese Methode hat den Vorteil, daß nur 1 ml Serum benötigt wird.

Die spezifischste Reaktion für den Magnesiumnachweis ist die Bildung eines roten Farbstoffes mit Titangelb. Sie ermöglicht auch eine Magnesiumbestimmung im Urin.

Nach Syllm-Rapoport kann Magnesium komplexometrisch bestimmt werden (83).

Vielfach wird die Flammenphotometrie zur Magnesiumbestimmung angewandt, die bedarf hoher Temperaturen und eines Elektronenvervielfachers und ist zudem recht teuer.

Die kostspieligste, aber auch die genaueste Bestimmungsmethode ist die mittels Atom-Absorption. Hiermit kann Magnesium in jedem Material in kleinsten Mengen nachgewiesen werden.

10. Magnesiumtherapie.

Nach Simon (74 - 81) kann Magnesium wegen seiner zentralen Stellung im Intermediärstoffwechsel bei folgenden Krankheiten mit Erfolg angewandt werden:

Polyglanduläre Insuffizienz, Untergewicht, Appetitlosigkeit, Thrombopenie, Granulopenie, Agranulozytose, Allergien, Ekzem, Pruritus, Asthma bronchiale, Pertussis, Bronchitis, Arthrosen, Bandscheibenschäden, Neuritiden, als Salbe bei Rhagaden und Warzen, Herzkrankheiten mit Tachykardie, Reizleitungsstörungen, Extrasystolie, Glykosidtherapie, Spasmophilie, latente und manifeste Tetanie, Tetanus, Eklampsie (soweit diese nicht urämisch bedingt ist), vegetative Dystonie, Pelvipathia spastica, Dysmenorrhoe, Dyskinesien der Gallenwege, Epilepsie, Depressionen, Debilitas, Spasmen der zerebralen-, peripheren- und Koronargefäße, atherosklerotische Durchblutungsstörungen, Zerebralsklerose, Hypertonie, Thromboseprophylaxe - und therapie, Operationsvorbereitung und intravenöse Ernährung.

Als Kontraindikationen gelten Urämie und ausgeprägte Hypotonien. Ferner " chronische Karditiden " mit verlängerter av - Zeit.

11. Applikationsformen des Magnesiums.

Bei nachgewiesenen Magnesiummangel und entsprechenden klinischen Symptomen kann eine Substitutionstherapie intramuskulär, oral und evtl. i.v. durchgeführt werden. Letztere Anwendungsform wird von den meisten Autoren (so z.B. Holtmeier ⁴⁴) wegen der Gefahr möglicher Atemlähmung abgelehnt.

Folgendes Behandlungsschema wird in der Literatur empfohlen:

1. Für 14 Tage täglich 8 - 10 mval i.m. in Form von Magnesium - Diasporal - B₆ - Amp.
2. Danach 1-2 mal wöchentlich 1 Injektion, wobei sich die Kombination von Magnesiumsulfat 50 % + Vit. B₆ bewährt habe. Eventuell weitere Gabe einer Ampulle Vit. B - Komplex.
3. Fortsetzung der Behandlung mit oraler Gabe von 400 bis 600 mg Magnesium am Tag. Die Dauer der Behandlung hat sich nach dem anfänglichen Defizit und nach dem therapeutischen Ansprechen zu richten.

12. Problematik der Magnesiumresorption.

Weder die pharmakologischen, noch die pathophysiologischen noch die klinischen Grundlagen eines Mg - Mangels und einer Mg - Therapie wurden so einheitlich beurteilt, wie es eine Reihe der zitierten Arbeiten des Schrifttums glauben machen möchte. So bestehen auch hinsichtlich der enteralen Resorption des Magnesiums durchaus noch Unklarheiten und widersprüchliche Ansichten. Von der mit der Nahrung täglich zugeführten Magnesiummenge (etwa 500 mg) werden maximal 30 - 40 % in den oberen Dünndarmabschnitten resorbiert. Obwohl die resorbierte Magnesiummenge von der Magnesiumkonzentration abhängt, erzielt man durch Erhöhung des Angebots keine Steigerung der Resorption.

Als Ursache hierfür wird die Erschöpfung eines hypothetischen Mg - carriers angenommen. Ein "Mucosa-block" wird jedoch verneint, da Fälle von Magnesiumüberdosierung mit tödlicher Hypermagnesiämie beschrieben wurden.

Der erwähnte Magnesium - carrier soll eine phosphorylierte Verbindung sein, die chemisch mit dem Phosphat - carrier verwandt ist. Letzteres bewirkt den Transport von anorganischem Phosphat in die Zelle. Bei diesem von der Glykolyse abhängigen Transport soll in der Zellwand der Mg - carrier entstehen, der seinerseits den Transport des Magnesiums aus dem Extra - in den Intrazellulärraum bewirkt. Der Mg - carrier wird rasch inaktiviert, wenn extrazellulär ein P - Mangel herrscht, da das eingeschleuste intrazelluläre Phosphat im Glukosestoffwechsel verestert wird. Ob dieser von Jennings (49) an Hefezellen beschriebene Vorgang auf Menschen übertragen werden kann, läßt sich noch nicht sagen. Christensen und Mitarbeiter (22) meinen, daß beim Aminosäuretransfer in die Zelle ein Komplex aus Pyridoxal und einem Metallchelat entsteht, wodurch zweiwertige Metallkationen in die Zelle transportiert werden können. Dieser temperaturabhängige

Prozeß wird durch Oxydationshemmung inhibiert. Nach Simon (74 - 81) sollen Calcium, Vitamin D und Eiweiße die enterale Resorption von Magnesium hemmen. Ferner behindert Alkohol die Magnesiumresorption. Nach Hänze (34 - 41) läßt sich durch gleichzeitige Gabe von Vitamin B₆ die Magnesiumresorption steigern.

13. Eigene Untersuchungen.

Bei der Unsicherheit bezüglich Art und Ausmaß einer Magnesiumresorption sollte die enterale Aufnahme oral zugeführten Magnesiums in medikamentöser Form geprüft werden. Bei drei Patientengruppen bestimmten wir zu diesem Zweck nach Gabe von Magnesium-Diasporal die Plasmakonzentration des Magnesiums mittels der Atomabsorptionsmethode.

Eine Gruppe der Patienten bestand aus 50 Männern zwischen 23 und 72 Jahren mit einem Durchschnittsalter von 47,5 Jahren. Diese Patienten bekamen 200 mg Magnesium in Form von 2 Magnesium-Diasporal Lutschtabletten

Die zweite Gruppe bestand aus 5 Männern im Alter von 27 - 52 Jahren (Durchschnittsalter 40,6 Jahre) mit einer Sub - bzw. Anacidität des Magensaftes. Auch diese Gruppe erhielt einmalig 200 mg Magnesium in Form von Magnesium-Diasporal Lutschtabletten.

Die dritte, kleinste Gruppe bestand aus 3 Männern im Alter von 32 - 56 Jahren (Durchschnittsalter 41,3 Jahre). Wie bei der 1. Gruppe waren die Magensaftverhältnisse normal. Diese Gruppe erhielt jedoch zunächst 300 mg Magnesium in Form von 3 Magnesium-Diasporal Lutschtabletten und 2 Tage später einen Beutel Magnesium-Diasporal , welcher außer 300 mg Magnesium noch 200 mg Citronensäure, 2 mg Vit. - B₁- nitrat, 3 mg Vit. - B₂ , 3 mg Vit. - B₆ - hydrochl. und 2700 mg Zucker enthielt.

Die Untersuchung fand nach Unterrichtung der Patienten auf freiwilliger Basis statt. Ausgeschlossen wurden solche Patienten mit Hypotonie, Niereninsuffizienz oder intestinalen Erkrankungen.

Nach Erhebung der Anamnese und nach klinischer Untersuchung wurden routinemäßig folgende Untersuchungen durchgeführt: EKG, Blutbild, Urinstatus, Blut-senkung, Blutchemie und Röntgen des Thorax. Mittels Braunüle wurde dann Blut abgenommen und sofort im Atomabsorptionsspektrographen auf den Magnesiumgehalt untersucht. Der erhaltene Wert wurde als 0 - Wert eingesetzt. Anschließend erhielten die Patienten Lutschtabletten mit 200 bzw. 300 mg Magnesium oder Magnesium Diasporal Granulat mit Vit. B₁, B₂ und B₆. Die übrigen Medikamente wurden zur Vermeidung von Störeinflüssen abgesetzt. Während der nachfolgenden 5 Stunden wurde im stündlichen Abstand über die noch liegende Braunüle Blut entnommen und auf den Mg - Gehalt untersucht. Die Bestimmung des Magensaftes erfolgte durch die Heidelberger Kapsel.

Zur Magnesiumbestimmung wurde ein Atomic Absorption Spectrometer Perkin - Elmer 305 verwandt.

14. Ergebnisse.

Wie aus den Graphiken 1- 4 hervorgeht, konnte in allen 3 Gruppen bei allen untersuchten Personen ein Anstieg des Serummagnesiums beobachtet werden. Die Steilheit des Kurvenverlaufes war offenbar vom Ausgangswert, den Magensaftverhältnissen und von der gleichzeitigen Gabe von Vitaminen der B - Gruppe unabhängig. Es muß jedoch betont werden, daß die beiden letzten Gruppen lediglich als Kontrollgruppen gedacht waren und wegen der geringen Anzahl von Untersuchungen keine endgültigen Schlüsse zulassen. In Übereinstimmung mit Angaben der Literatur wurde weder bei Hyper - noch bei Subacidität des Magensaftes eine Verschlechterung der Resorption gesehen.

Dem Minimum eines Kurvenanstieges von 0,04 mval steht ein Maximum von 0,46 mval gegenüber. Nach Erreichung eines individuellen Maximums der Magne-

siumkonzentration im Serum sank mit Ausnahme von 2 Personen der Magnesiumgehalt wieder ab. In 4 Fällen wurde der Ausgangswert im Beobachtungszeitraum wieder erreicht, in 7 Fällen unterschritten. In allen anderen Fällen lag der letzte gemessene Wert über dem Ausgangswert.

15. Fehlerrechnung.

Aus den gemessenen Werten errechnen sich folgende Werte:

Obere Kontrollgrenze 2,32 mval / l

Untere Kontrollgrenze 1,57 mval / l

Mittelwert: 1,95

Variationskoeffizient: 6,41 %

Standardabweichung: 0,125

16. Schlußfolgerungen.

In Übereinstimmung mit den Mitteilungen von Hänze (34 - 41), Holtmeier (44) und Simon (74 - 81) besagen unsere Ergebnisse, daß eine orale Magnesiumtherapie in jenen Fällen indiziert ist, in denen ein rascher Anstieg nicht unbedingt erforderlich ist oder in denen gegen eine intravenöse oder intramuskuläre Magnesiumapplikation Bedenken bestehen. Mit der Gabe von 3 x 200 mg Magnesium Diasporal oder 2 x 1 Magnesium Diasporal Granulat für mindestens sechs Wochen ist die Normalisierung eines Magnesiummangel möglich.

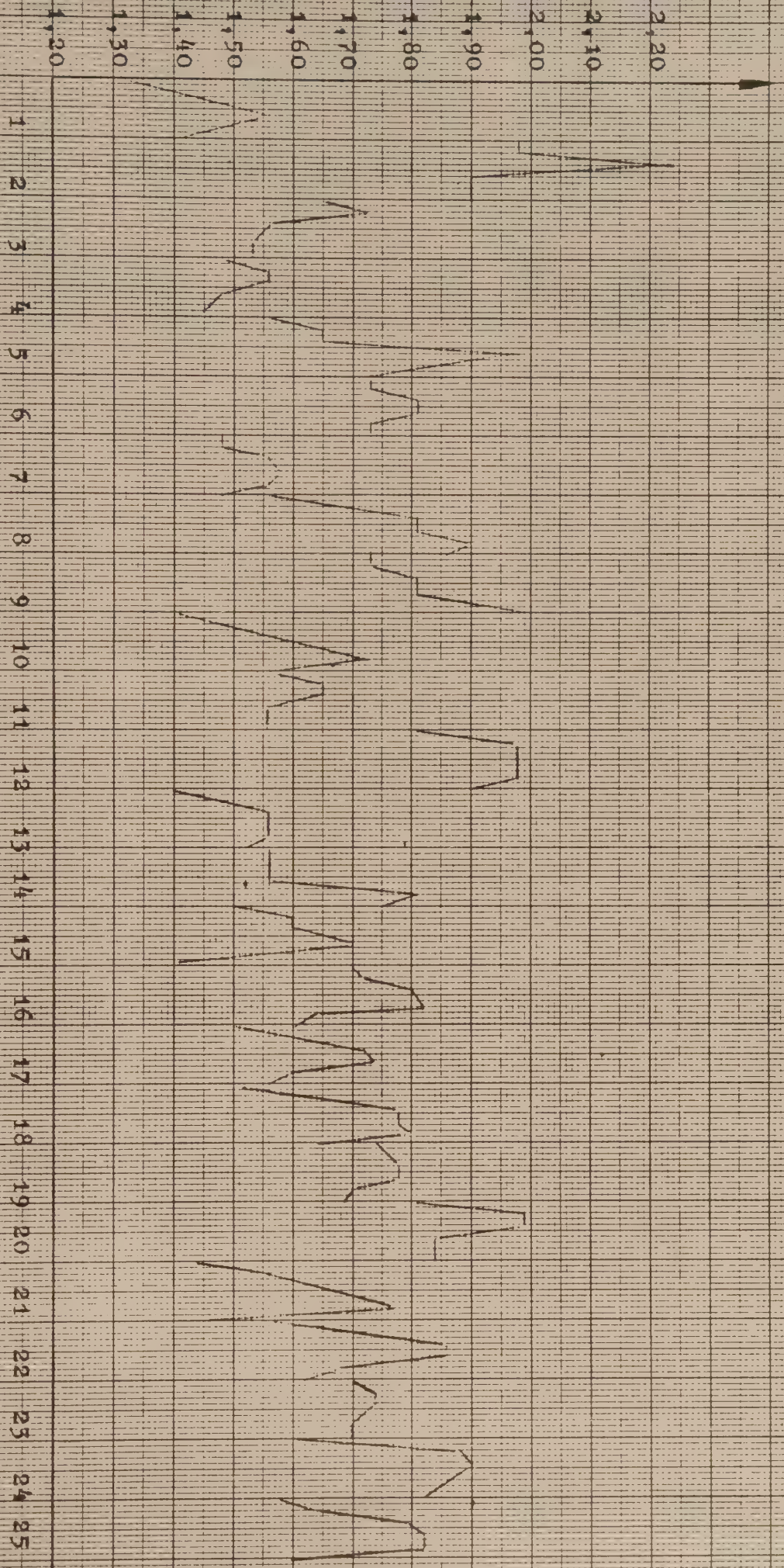
17. Zusammenfassung.

1. Magnesium stellt neben Kalium das wichtigste intrazelluläre Kation dar.
2. Magnesium ist bedeutsam für den Intermediärstoffwechsel. Es wirkt durch Hemmung der Erregungsübertragung vom Nerven auf den Muskel spasmolytisch.
3. Die Magnesiumaufnahme in die Zelle erfolgt wahrscheinlich durch einen Magnesium - carrier.
4. Hypermagnesiämie führt zur reflexlosen Narkose und zur Atemlähmung.
5. Die viel häufigere Hypomagnesiämie weist vier Erscheinungsformen auf:
 - a) zerebrale Form
 - b) vaskulär-stenokardische Form
 - c) muskulär tetanische Form
 - d) viszerale Form.
6. Durch fortlaufende Bestimmung der Serummagnesiumkonzentration bei insgesamt 58 Männern konnte gezeigt werden, daß nach oraler Gabe von Magnesium eine Anhebung des Serummagnesiumspiegels möglich ist. Bei der Resorption von oral zugeführten Magnesium aus dem Darm sind die Magensäure und Vitamine der B - Gruppe offenbar ohne wesentlichen Einfluß.

1

Magnesiumresorption nach Gabe von 2 Magnesium-Diasporal Lutschtabletten

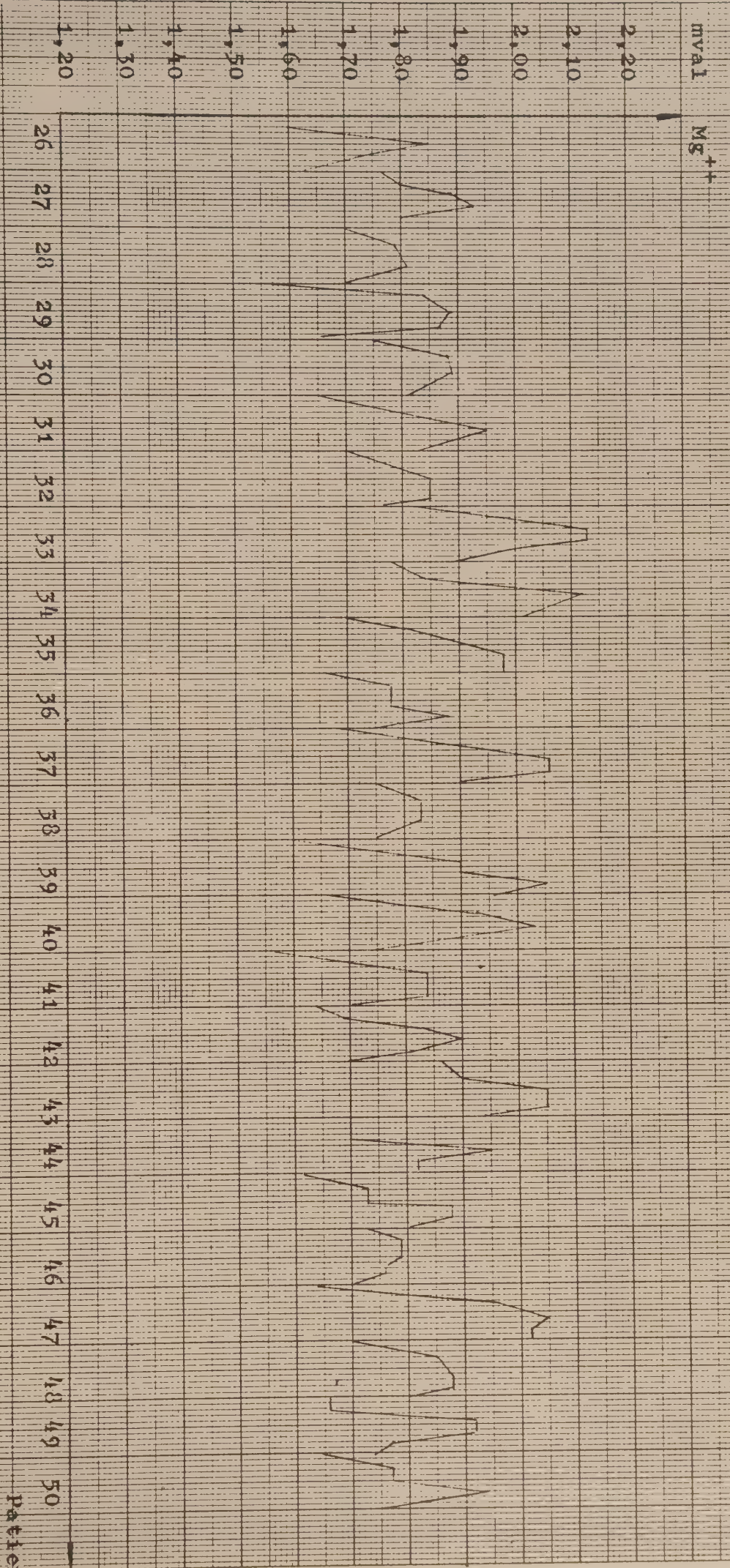
mval Mg^{++}



Patienten

2

Magnesiumresorption nach Gabe von 2 Magnesium-Diäsporol Lutschtabletten

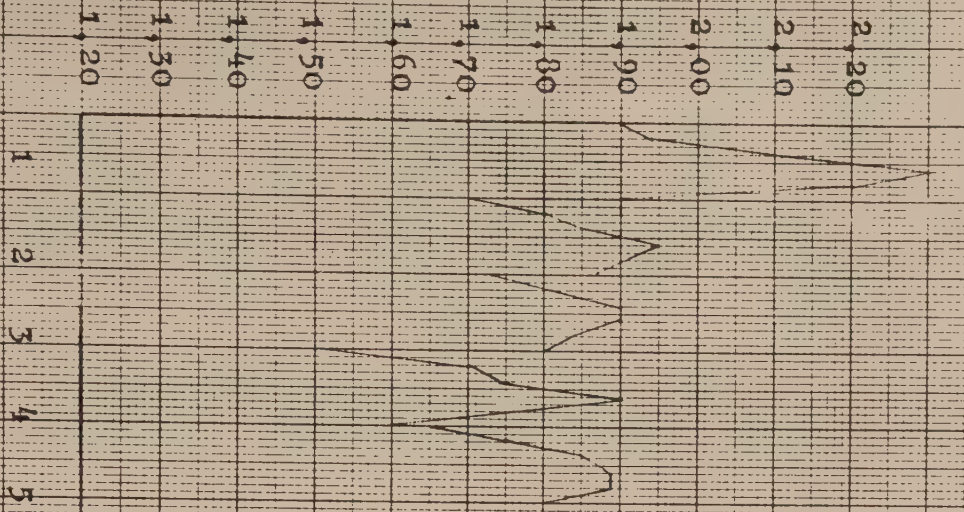


Patient

3

Magnesiumresorption nach Gabe von 2 Magnesium-Diasporal Lutschtabletten bei Sub-bis Anacidität des Magensaftes

mval Mg^{++}



Magnesiumresorption nach Gabe von 1 Beutel Magnesium-Diasporal (500 mg Magnesium, 200 mg Citronensäure, 2 mg Vit.-B1-nitrat, 3 mg Vit.-B2, 3 mg Vit.-B6-hydrochl. und 2700 mg Zucker) = A

Magnesiumresorption nach Gabe von 500 mg Magnesium-Diasporal Lutschtabletten = B

mval Mg⁺⁺

2,20
2,10
2,00
1,90
1,80
1,70
1,60
1,50
1,40
1,30
1,20

1 2 3

A

1 2 3

B

Literaturverzeichnis

1. Aikawa, J.K.: "Gastrointestinal Absorption of Mg^{28} in Rabbits." Proc. Soc. exp. Biol. New York 102 : 363 (1960), 100: 293 (1959)
2. Aikawa, J.K.: "Effects of Pyridoxine and Desoxypyridoxine on Magnesium Metabolism in Rabbit." Proc. Soc. Biol. N.Y. 104 : 461 (1960)
3. Aikawa, J.K.: "Effect of Thyroxine and Propylthiouracil on Magnesium Metabolism in Rabbits." Proc. Soc. exp. Biol. N.Y. 104 : 594 (1960)
4. Aikawa, J.K.: "Effect of Alloxan - Induced Diabetes on Magnesium Metabolism in Rabbits." Amer. J. Physiol. 199 : 1084 (1960)
5. Aikawa, J.K., G.S. Gordon, R. Harms, J.Z. Reardon: "Magnesium Metabolism in Human Beings : Studies with Mg^{28} ." J. appl. Physiol. 15 : 503 (1960)
6. Aikawa, J.K.: "The Role of Magnesium in Biologic Processes." 132 pp. University of Colorado Publications, Denver Col. 1963
7. Aikawa, J.K., D.R. Harms, J.Z. Reardon : "Effect of Cortisone on Magnesium Metabolism in Rabbit." Amer. J. Physiol. 199 : 229 (1960)
8. Aikawa, J.K., E.L. Rhoades: " Mg^{28} Studies of the Molybdivanadate Method for Magnesium." Amer. J. Clin. Path. 31 : 341 (1951)
9. Aikawa, J.K., J.Z. Reardon, D.R. Harms: "Effects of Digitoxin on Exchangeable and Tissue Contents of Magnesium." Proc. Soc. exp. Biol. & Med. 108 : 648 (1961)

10. Aikawa, J.K., E.L. Rhoades, G.S. Gordon: "Urinary and Fecal Excretion of Orally administered Mg^{28} ." Proc. Soc. exper. Biol. N.Y. 98 : 29 (1958), 100 : 95
11. Aikawa, J.K., E.L. Rhoades, D.R. Harms, J.Z. Readorn: "Mg Metabolism in Rabbits Using Mg^{28} as a Tracer." Amer. J. Physiol. 197 : 99 (1959)
12. Agna, J.W., R.E. Goldsmith: "Primary Hyperparathyroidism Associated with Hypomagnesemia." New England Med. J. 258 : 222 (1958)
13. Bain, J.A.: "Effect of Magnesium upon Thyroxine Inhibition of Phosphorylation." J. Pharmacol. Exp. Therap. 110 : 2 (1954)
14. Baum, P., R. Czok: "Enzymatische Bestimmung von ionisiertem Magnesium im Plasma." Biochem. Z. 332 : 121 (1959)
15. Baum, P., R. Czok, H. Nieth: "Die Bestimmung des ionisierten Magnesium und seine Bedeutung für die Klinik." Klin. Wschr. 38 : 90 (1960)
16. Bierstedt, P., F. Bork, H. Günter, G. Schneider: "Über die Wirkung von Magnesiumsalzen auf Fibrinolyse und Blutgerinnung in vivo." Z. ges. Inn. Med. 12 : 700 (1957)
17. Binet, L.u.P.: "Le someil magnesien." Bull Acad. Nat. Med. 138 : 395 (1954)
18. Breitbart, S., J.S. Lee, A. Mc Cord, G.B. Forbes: "Relation of Age to Radiomagnesium Exchange in Bone." Proc. Soc. exper. Biol. N.Y. 105 : 361 (1960)
19. Buahene, K., W.E. Cornatzer: "Effect of Magnesium Deficiency on Synthesis of Heart and Liver Mitochondria Phospholipids." Arch. int. Phys. 71 : 195 (1963)

20. Bulger, H.A., F. Gausmann: "Magnesium Metabolism in Hypoparathyroidism." J. Clin. Invest. 12 : 1135 (1953)
21. Carlson, A., N.A. Hilarp, B. Waldeck: "A Mg^{++} - ATP Dependant Storage Mechanism in the Amine Granules of the Adrenal Medulla." Med. exp. 6 : 47 (1962)
22. Christensen, H.N., T.R. Riggs: "Structural Evedences for Chelation an Schiff's`s Base Formation on Amino Acid Transfer into Cells." J. biol. chem. 220 : 265 (1956)
23. Del Castilio, J.C., B. Katz: "The Effect of Magnesium on the Activity of Motor Nerve Endings." J. Physiol. 124 : 553 (1954)
24. Delbet, P.: "Politique Preventive du Cancer." Denoel, Paris 1944
25. Durlach, J., M. Stoliaroff, J. Gauduchon, R. Lelug, T. Cong-Trieux: "Etudes sur les rapports entre parathyreoides et metabolism du magnesium." Anales d `Endocrinologie 21 : 235 (1960)
26. Eichler, O.: "Magnesiumstoffwechsel des Menschen." Dt. Med. Wschr. 82 : 83 (1957)
27. Elkington, J.R.: "The Role of Magnesium in the Body Fluids." Clin. Chem. 3 : 319 (1957)
28. Engbaek, L.: "The Pharmacological Actions of Magnesium Ion with Particular Reference to the Neuromuscular and the Cardiovascular Systems." Acta pharmacol. Scand. 4 : Suppl. 1 (1948), Pharmacol. Rev. 4 : 396 (1952)
29. Eppright, E.S., A.H. Smith: "Influence of Inorganic Salts in the Diet on the Composition of the Ash of Certain Tissues of the Rat." J. biol. Chem. 118 : 679 (1937)
30. Eskelund, V. : "Undesogelser over Magnesiummarkosen." Dissertation, Kopenhagen, 1931

31. Gerhards, K.P., M. Röttcher, R.W. Straub: "Wirkungen von Ca und Mg auf Freisetzung und Synthese von Acetylcholin am spontanen aktiven Darm." Pflügers Arch. ges. Physiol. 279 : 239 (1964)
32. Gerhards, K.P., M. Röttcher, R.W. Straub: "Wirkungen von Ca und Mg auf Freisetzung und Synthese von Acetylcholin am ruhiggestellten Darm." Pflügers Arch. ges. Physiol. 279 : 251 (1963)
33. Glicksman, A.S., M.K. Schwartz, H. Bane, K.E. Roberts, H.T. Randall: "Physiologic Distribution and Excretion of Mg^{28} in Dogs and Man." Clin. Res. Proc. 4 : 14 (1956)
34. Hänze, S. : "Der Magnesiumstoffwechsel." Thieme Stuttgart (1962)
35. Hänze, S. : "Untersuchungen zur Wirkung verschiedener Diuretika auf die renale Magnesium - und Calciausscheidung." Klin. Wschr. 38 : 1168 (1960)
36. Hänze, S. : "Die Störungen des Elektrolytstoffwechsels bei Niereninsuffizienz." Med. Klin. 52 : 1041 (1957)
37. Hänze, S. : "Die intraerythrozytäre Magnesiumkonzentration bei renaler Insuffizienz." Klin. Wschr. 38 : 769 (1960)
38. Hänze, S. : "Der erythrozytäre Magnesiumstoffwechsel bei Glykolyseinhibierung durch Natriumfluorid und Monojodazetat." Naturwiss. 49 : 39 (1962)
39. Hänze, S. : "Der erythrozytäre Magnesiumstoffwechsel bei intakter und kälteinhibierter Glykolyse." Experimenta 18 : 45 (1962)
40. Hänze, S. : "Die diagnostische Bedeutung der Störung des Magnesiumstoffwechsels." Dtsch. med. Wschr. 90 : 1958 (1965)

41. Hänze, S.: "Untersuchungen zur Wirkung von Magnesiumasparginat auf den Magnesiumgehalt menschlicher Erythrozyten." Naturwiss. 53 : 435 (1966)
42. Haddy, F. J.: "Local Effects of Sodium, Calcium and Magnesium upon Small and Large Blood Vessels of the Dog Forelimb." Circulation Res. 8 : 57 (1960)
43. Heagy, F. C., A. C. Burton: "Effects of Intravenous Injection of Magnesium Chloride on the Body Temperature of the Unanesthetized Dog with some Observations on Magnesium Levels and Body Temperature in Man." Amer. J. Physiol. 152 : 407 (1948)
44. Heilmeyer, L., H. J. Holtmeier: "Das primäre und das sekundäre Magnesiummangelsyndrom." V. Symposium i. Br. der Deutschen Gesellschaft für Fortschritte auf dem Gebiet der Inneren Medizin (1967)
45. Holland, W. C.: "Action of Anaesthetic Agents on Loss of Potassium from Isolated Guinea Pig Auricles." J. Pharmacol. Exper. Ther. 111 : 1 (1954)
46. Horrobin, D. F.: "Magnesium und Malnutrition." Lancet 1 : 712, 846 (1967)
47. Hozdra, T. L., A. Tanasowa: "Die Wirkung von Magnesiumsulfat auf die Blutgefäße der unteren Extremitäten des Menschen." Arch. exper. Path. Pharmacol. 227 : 400 (1956)
48. Jolley, F., I. Cahours: "Magnesium" Arch. Physiol. 2 : 113 (1896)
49. Jennings, D., D. Hooper, A. Rothstein: "The participation of phosphate in the formation of a "carrier" for the transport of Mg^{++} and Mn^{++} ions into yeast cells." J. gen. Physiol. 41 (1958), 1019

50. Keeser, E.: "Theobromin - Magnesium - Oleat zur Prophylaxe und Therapie der Atherosklerose." Med. Klin. 47 : 542 (1952), 46 : 499 (1953), Arch. Int. Pharmacodyn, 87 : III (1951), Arch. exper. Path. Pharmak. 198 : 536, 638 (1941) 204 : 36 (1947)
51. Lang, K. : Z.klin. Med. 122 : 206 (1932)
52. Lenhartz, E.: "Einführung in die chemische Physiologie." Springer Berlin 1952, p. 286 ff.
53. Mac Intyre, I., D. Davidson: "The Production of Secondary Potassium Depletion, Sodium Retention, Nephrocalcinosis, and Hypercalcaemia by Magnesium Deficiency." Biochem. J. 70 : 456 (1958)
54. Martin, H.E., J. Mehl, M. Wertmann: "Clinical Studies of Magnesium Metabolism." Med. Clin. N. Amer. 36 : 1157 (1952)
55. Moller, K.O.: "Pharmakologie." Schwabe & Co., Basel 1953, p. 604 ff.
56. Nakahara, M., S. Yamada, T. Sakahashi, Nakanishi, Tokita, T. Yoshihara: "Die Effekte von Kalium und - Magnesiumasparaginat auf die zelluläre Erschöpfung der Skelettmuskulatur und ihr Mechanismus." Arzneim. Forsch. 14 : 1191 (1964)
57. Nakahara & coll.: "Difference in Action between d- and l-Potassium and Magnesium Aspartate." Arzneimittelforschung 16 : 1491 (1966)
58. Nieper, H.A., K. Blumenberg: "Experimentelle Grundlagen und klinische Anwendung von Elektrolyt-Schlepperverbindungen." Ärztl. Forschung 15 : I / 125, 305, 507, 510 (1961) 16, 641 (1962)
59. Paunier, L.: "Le Metabolism du magnesium." Med. & Hyg. 23 : 940 (1965)
60. Prichtard, J.A.: "The Use of the Magnesium Ion in the Management of Eclamptogenic Toxemias." Surg. Gynec. Obstet. 100 : 131 (1955)

61. Rapoport, S. M.: "Medizinische Biochemie" Volk und Gesundheit (1966) p. 369 ff.
62. Rigo, J., I. Szelenyi: "Magnesium bei nervös belasteten Kardiomyopathien." Vitalstoffe 10 : 130 (1965)
63. Rigo, J., G. Simon, C. Hegyvari, J. Soss: "Effet of Magnesium on Dietary Infarctoid Changes in the Heart." Acta. med. Acad. Sci. hung. 19 : 231 (1963)
64. Ritichie, D. B.: "Surface Enamel Magnesium and its Possible Relation to Incidence of Caries." Nature 190 : 456 (1961)
65. Reiter, M., J. Noe: "Die Bedeutung von Ca, Mg, K und Na für die systolische Erregungsbildung im Sinusknoten des Warmblüterherzens." Arch. ges. Physiol. 269 : 366 (1959)
66. Relman, A. S. et al. : Clin. Invest 40 : 386 (1961)
67. Robinson, R., H. Murdach, E. Peschel: "Renal Excretion of Magnesium and the Renal Factors Responsible for Hypermagnesemia of Renal Disease." Clin. Res. 7 : 162 (1959)
68. Robinson, R., H. Murdach, H. Peschel: "Renal Factors Responsible for the Hypermagnesemia of Renal Disease." J. Clin. Med. 53 : 572 (1959)
69. Schmid, E., M. v. Bubnoff, U. Wagenmann, R. Raugner: "Zur Kreislaufwirkung der Magnesiumsalze." Arch. exper. Path. Pharmac. 224 : 426 (1955)
70. Schümann, H. J., A. Philippu: "Zum Mechanismus der durch Calcium und Magnesium verursachten Freisetzung der Nebennierenmarkhormone." Dtsch. med. Forsch. 1 : 143 (1963)
71. Selye, H. : "Elektrolyte, Stress und Herznekrose." Schwalbe & Co Basel 1960.

72. Selye, H.: Med. Wschr. 101 : 20 (1959)
73. Silver, L., J. S. Robertson, L. K. Dahl: "Magnesium Turnover in the Human. Studies with Mg^{28} ." J. clin. Invest. 39 : 420 (1960)
74. Simon, K. H.: "Magnesium" Wissenschaftliche Verlagsgesellschaft (1967)
75. Simon, K. H.: "Pathologie und Praxis des Eisenstoffwechsels." Med. Mschr. 16 : 411, 522 (1962)
76. Simon, K. H.: "Die praktische Bedeutung der Phospholipide." Med. Mschr. 15 : 437 (1961)
77. Simon, K. H.: "Der rote Blutfarbstoff." Med. Mschr. 17 : 82 (1963)
78. Simon, K. H.: "Stoffwechselprobleme der Atherosklerose." Med. Mschr. 17 : 479, 560 (1963)
79. Simon, K. H.: "Die Rolle de Magnesiums bei Atherosklerose und Herzinfarkt." Vitalstoffe 11 : 202 (1966)
80. Simon, K. H.: "Magnesium im Stoffwechsel und in der Therapie." Med. Mschr. 21, 113 (1967)
81. Simon, K. H.: "Die Magnesiumbestimmung in Klinik und Praxis." Med. Mschr. 21, 42 (1967)
82. Surawicz, B., E. Lepeschkin, H. C. Herrlich, J. C. C. Shiue, L. Korson: "Low and High Magnesium Koncentration at Various Calcium Levels. Effect on the Monophasic Action Potential, Electrocardiogramm and Contractility of Isolated Rabbit Hearts." Circulation Res. 9 : 811 (1961)

D A N K S A G U N G

Hiermit danke ich Herrn Prof. Dr. Michel für die Überlassung des Themas und die gewährte Hilfe. Durch seine Unterstützung konnte der Gehalt der Arbeit wesentlich erweitert und deren Abschluß ermöglicht werden.

L E B E N S L A U F

Am 15.5.43 wurde ich als das sechste Kind des praktischen Arztes Dr.med.Franz Breitkopf und seiner Ehefrau Karoline Breitkopf, geb. Rhode, in Leipzig geboren. Die Schule besuchte ich von 1950 - 1962 und beendete diese mit dem Abitur. Daran anschließend erlernte ich den Beruf des Maschinenbauers und arbeitete ein Jahr im Institut für Mikrobiologie und Epidemiologie in Leipzig. Von 1965 bis 1971 studierte ich in Leipzig Humanmedizin. Nach der Erlangung der Approbation arbeitete ich zunächst bis zum Frühjahr 1973 an einer Poliklinik. Seither bin ich als Assistenzarzt an einer Klinik für Innere Medizin tätig.

Eidesstattliche Erklärung

Hiermit erkläre ich an Eides Statt, daß ich nur die angegebenen Hilfsmittel benutzt und die Arbeit alleine angefertigt habe.

Peter Breitkopf

